

L'HISTAMINE A PETITES DOSES

dans le traitement des
ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Juin 1938

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BRAUN PAUL-MARIE

Interne de l'Hôpital Belle-Isle de Metz

né le 27 Septembre 1910, à Abreschviller (Moselle)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. PERRIN, Professeur	Président.
		DE LAVERGNE, Professeur)	
		ABEL, Agrégé	Juges.
		KISSEL, Agrégé	

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS
IMPRIMERIE CAUBÈRE
75, Avenue Jean-Jaurès, 75

—
1938



Digitized by the Internet Archive
in 2026

L'HISTAMINE A PETITES DOSES

dans le traitement des
ULCÈRES GASTRO-DUODÉNAUX

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Juin 1938

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

BRAUN PAUL-MARIE

Interne de l'Hôpital Belle-Isle de Metz

né le 27 Septembre 1910, à Abreschviller (Moselle)

Examineurs de la Thèse : { MM. PERRIN, Professeur Président.
DE LAVERGNE, Professeur }
ABEL, Agrégé } Juges.
KISSEL, Agrégé }

*Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical.*

PARIS
IMPRIMERIE CAUBÈRE

75, Avenue Jean-Jaurès, 75

1938

UNIVERSITÉ DE NANCY - FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. L. SPILLMANN, C *, I § ;

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I § ; WEISS, O *, I § ;
BOUIN, O *, I § ; ANCEL, *, I § ; GARNIER, *, I § ; MACÉ, *, I § ;

P. PARISOT, O *, I § ; DUFOUR, *, I § ;

HOCHE, O *, I § ; FRELICH, *, I § ; LAMBERT, *, I §.

PROFESSEURS :

Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. SPILLMANN, C *, I §.
Clinique obstétricale et Accouchements ...	M. A. FRUHNSHOLZ, O *, I §.
Clinique d'oto-chino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I §.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, O *, I §.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I §.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, O *, I §.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I §.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I §.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, *, I §.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I §.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I §.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I §.
Physiologie	M. SANTENOISE, *, I §, A §.
Clinique des maladies des enfants	M. L. CAUSSADE, *, I §.
Bactériologie et parasitologie médicale.....	M. DE LAVERGNE, *, I §.
Thérapeutique	M. P. SIMONIN, I §.
Clinique gynécologique	M. BINET, *, I §.
Pathologie chirurgicale	M. BARTHELÉMY, *, I §.
Anatomie pathologique	M. WATRIN, *, I §.
Hydrologie	M. L. MERKLEN, I §.
Professeur sans chaire	M. L. JOB, *, I §.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique des maladies tuberculeuses.....	M. ABEL, *, I §, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I §, professeur.
Pathologie externe	M. DROUET, I §, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. GUILLEMIN, A §, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, *, I §, profess.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I §, agrégé.
Electrothérapie et radiologie	M. WATRIN, *, I §, professeur.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I §, ch. du c. ag. 1.
Obstétrique	M. JOB, *, I §, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, I §, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. KISSEL, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I §, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I §, agrégé.
Education physique (1)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, I §, professeur.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, I §.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, §, docteur.
	M. DOMBRAY, §, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. FLORENTIN, §.
BODART.
CHALNOT.

MM. WOLFF, A §.
MELNOTTE, O *.
MUTEL, *, I §.
VERMELIN, *, A §.

MM. GUILLEMIN, A §.
ABEL, *, A §.
DROUET, A §.
KISSEL.

AGRÉGÉS LIBRES :

MM. G. GROSS, *, I § ; S. RÉMY, I § ; BUSQUET, I § ;
LAMY, *, I §.

M. E. TRIBOLET, I §, Secrétaire.



(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE
LE DOCTEUR A. BRAUN

MÉDECIN INSPECTEUR

Officier de la Légion d'Honneur

A MA MÈRE

*Envers qui je serai toujours redevable,
faible témoignage de reconnaissance.*

A MON FRÈRE
LE DOCTEUR MARCEL BRAUN
ET AUX SIENS

A MES SŒURS ET A LEUR FAMILLE

A MON ONCLE
LE DOCTEUR HENRI BRAUN

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MA FIANCÉE

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE :

M. LE PROFESSEUR PERRIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

Chevalier de la Légion d'Honneur

A MES JUGES :

M. LE PROFESSEUR V. DE LAVERGNE

PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE ET DE PARASITOLOGIE MÉDICALE

ET CHARGÉ DE LA CLINIQUE DES MALADIES CONTAGIEUSES

Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL

CHARGÉ DU COURS DE PATHOLOGIE INTERNE

ET DE LA CLINIQUE DES MALADIES TUBERCULEUSES

Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KISSEL

CHARGÉ DE LA CLINIQUE DE PROPÉDEUTIQUE MÉDICALE

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE NANCY

AVANT-PROPOS

Au seuil de ce travail qui va clôturer le cycle de nos études médicales, nous voulons accomplir un agréable devoir de reconnaissance vis-à-vis de nos maîtres de la Faculté de Médecine de Nancy, celui de les remercier pour l'enseignement quotidien et remarquable dont ils nous ont fait bénéficier tant à l'hôpital qu'à la Faculté. Nous souhaitons qu'ils trouvent dans ces quelques pages la juste satisfaction à leurs efforts.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PERRIN a bien voulu nous faire le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous l'en remercions vivement. Au cours de nos études il fut pour nous un maître plein de bonté et dont la vaste expérience clinique nous a été du plus grand profit. Qu'il veuille bien agréer ici l'expression de notre profonde gratitude et de notre respectueux attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE LAVERGNE par ses lumineuses leçons de bactériologie a élargi pour nous maint horizon. Nous lui exprimons notre respectueuse admiration et notre très vive reconnaissance.

Nous sommes heureux de compter parmi nos juges, MESSIEURS LES PROFESSEURS AGREGES ABEL ET KISSEL. Qu'ils veuillent bien agréer l'hommage de notre sincère gratitude pour les leçons que nous avons retirées de leur enseignement si précieux et dont le souvenir restera pour nous inaltérable.

Ce nous est une joie de pouvoir exprimer notre reconnaissance à tous les Médecins de l'Hôpital Belle-Isle, grâce à qui notre internat à Metz nous fut d'un grand profit au point de vue formation professionnelle.

Le DOCTEUR E. FRANTZ, Médecin-Chef de l'Hôpital, a été pour nous plein de bonté. Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre respectueuse admiration et de notre sincère attachement.

Le DOCTEUR R. FRANTZ, fut toujours pour nous d'une grande bienveillance et nous prodigua ses conseils éclairés. Nous le prions de croire à notre profonde gratitude et à notre vive sympathie.

Cette thèse nous fut inspirée par le DOCTEUR L. ISRAEL, à qui nous devons aussi plusieurs observations probantes. Nous le remercions bien sincèrement.

Il serait enfin injuste d'omettre les remerciements que nous devons aux LABORATOIRES G. BEYTOUT, de Paris, pour avoir mis gracieusement à notre disposition les quantités d'Histamine nécessaires à nos expérimentations.

INTRODUCTION

L'étude de la nature, de la pathogénie et du traitement de l'ulcère gastro-duodénal est ancienne. Toujours d'actualité elle donne lieu à des discussions nombreuses, à des opinions très divergentes.

La question du traitement fut surtout bien souvent débattue. Elle a été solutionnée en des sens tout à fait différents selon les auteurs. Les uns avaient une confiance illimitée dans le traitement médical, les autres, interventionnistes d'une façon absolue, ne voulaient voir dans les guérisons obtenues médicalement que des rémissions spontanées d'une « maladie à éclipses ». Ils reprochaient aux traitements de supprimer seulement la symptomatologie fonctionnelle tout en laissant intacte la lésion anatomique qui pouvait ainsi évoluer vers les complications graves : hémorragies foudroyantes, perforations, sténoses, dégénérescences cancéreuses. A l'heure actuelle, on en est venu à des idées plus éclectiques et d'une façon générale on n'admet pas comme vain le traitement médical.

L'opération systématique est une erreur et ne doit être envisagée que dans des cas bien définis : hémorragies abondantes ou persistantes, douleurs ne cédant pas au repos et à un traitement bien suivi, transformation en ulcère calleux.

Malheureusement la multiplicité de ces traitements, leur efficacité relative encouragent peu un nouvel essai thérapeutique. Pourtant dans ce travail nous voudrions

étudier l'emploi pour le traitement des ulcères gastriques et duodénaux d'une substance qui prend de plus en plus une place prépondérante dans la pharmacopée moderne : l'histamine. L'efficacité de ce traitement s'appuie sur des résultats expérimentaux indiscutables, mis en évidence par A. JACOB. Nous essayerons surtout de montrer par des résultats cliniques intéressants, qu'il a une place dans la thérapeutique des ulcères gastro-duodénaux.

Avant de les exposer, il nous paraît bon de rappeler les diverses théories pathogéniques émises sur cette affection et les traitements qui en ont découlé.

CHAPITRE PREMIER

L'ulcus gastro-duodénal.

Théories pathogéniques. -- Traitements.

L'anatomie pathologique nous montre que l'ulcère de l'estomac tel qu'il a été décrit par CRUVEILHIER est une lésion arrondie, à bords taillés à pic, évoluant de la muqueuse à la sous-muqueuse, au chorion, à la musculuse et même au péritoine.

Certains (LEPERT) s'appuyant sur le fait que l'on a signalé des lésions de même nature dans le grêle et le gros intestin n'ont voulu voir là qu'une ulcération banale. Les caractères cliniques et anatomiques de l'ulcus rodens en font en réalité une affection absolument particulière.

A. — Traitements classiques.

1° RÉGIME.

Cette plaie touchant à des filets nerveux provoque un symptôme subjectif fondamental : la douleur. Etablissant un rapport de cause à effets entre l'ingestion de certains mets et l'apparition de cette douleur, l'ulcéreux connaît bien les aliments qui le font souffrir et rapidement il règle lui-même son menu.

De ces observations personnelles des malades est née une diététique qui par la suite fut mieux comprise grâce aux recherches du laboratoire.

Les crises douloureuses très vives exigent le repos au lit et la diète quasi absolue. Pour donner cependant la quantité de calories nécessaire on a recours aux lavements sucrés ou peptones, ou mieux à l'alimentation des malades par tubage duodénale.

Au bout de quatre à cinq jours, l'alimentation sera reprise d'une façon progressive, d'abord diète hydro-lactée puis lactée.

Le lait s'est montré un aliment admirable dans l'ulcère de l'estomac, car complet, sucré et gras, peu irritant, peu excitant de la sécrétion chlorhydrique.

Par la suite, on donne des tapiocas, des purées de pomme de terre, des pâtes et progressivement on arrive à faire supporter toute la gamme alimentaire.

En dehors des crises, le régime ne doit pas être abandonné. Le sel, les poissons gras, les ragoûts, les acidités, l'alcool, les condiments seront proscrits. La viande ne pourra être donnée qu'en quantité limitée. Le pain grille sera préféré au pain frais parce que moins excito-sécrétoire.

Donc les régimes restent pour beaucoup la base du traitement de l'ulcère. Mais on a beaucoup exagéré leur rigueur. Certains, très stricts, indéfiniment prolongés, n'évitent pas le retour des crises, fatiguent les malades qui lassés tombent dans un excès contraire, préférant souffrir en contentant leur faim.

2° PANSEMENTS GASTRIQUES.

Le régime va donc épargner à l'estomac la digestion d'aliments qui pourraient irriter sa plaie. Lorsqu'on a affaire à une plaie banale du revêtement cutané, non seu-

tenant en lui toute le contact des agents extérieurs, mais aussi en usage à protéger le surface. Cette robe d'un traitement local, essentiellement topique a été appliquée aux ulcérations gastriques. Les pharmaciens précédents préconisés furent nombreux, quelques uns même virent d'être résorbés.

Le carbonate de bismuth agit à la fois par son action résorbante et par la production de mucus. Etant de plus antacide, il est aussi efficace contre l'hyperchlorhydrie.

Falstaff préfère à ce sel le vomiticide parce que l'hydrate d'alumine et de magnésie, le carbonate de magnésie, sous l'influence des fermentations digestives se transforment en acide et par le fait devient toxique.

Les bromures littéralement préfère le kaolin. D'autres recommandent le talc, la gélatine, la gomme. Moins coûteux et moins toxiques, ils sont aussi moins actifs.

En général, tous ces produits s'ils réalisent un enduit efficace et protecteur ne peuvent toutefois constituer qu'une thérapeutique palliative.

2° NEUTRALISATION DE L'ACIDITÉ DE SON GASTRIQUE.

Jusqu'ici, ces traitements n'envisagent l'ulcère rodent que comme une ulcération banale. Certes, on peut voir apparaître des troubles gastriques d'origine circulatoire, traumatique, toxique, infectieuse. Mais celles-ci n'ont pas une évolution spéciale et les troubles sont éphémères et ont une tendance spontanée à la cicatrisation.

La théorie de l'individualité complète de l'ulcère compte des partisans nombreux. Tous font jouer au suc gastrique un rôle primordial, mais pour expliquer cette action qu'il prend dans certains cas les théories diffé-

rent, les unes l'attribuant à un renforcement de son action, les autres à une diminution de la résistance de l'estomac.

La teneur en HCl du suc gastrique est augmentée, c'est là une règle presque absolue dont on a fait un symptôme de la maladie. La thérapeutique de l'ulcus logiquement devra donc chercher à agir sur cette hyper-acidité soit en neutralisant un acide qui à l'état normal est suffisamment neutralisé par les aliments, les boissons, le reflux duodénal, soit en diminuant sa production.

Le bicarbonate de soude, administré suivant la cure de DEBOSE ou de SIPPY, fut longtemps considéré comme l'anti-acide type. Or ce sel est décomposé par le suc gastrique en donnant naissance à NaCl à partir duquel se reproduit HCl. Son emploi est donc illogique, on doit lui préférer les neutralisants neutres tels que la craie, la magnésie, le talc, mais ils dépassent souvent leur rôle etaturent toute l'acidité au lieu de ne fixer que les acides en excès.

Modérateur des sécrétions, sédatif des spasmes des muscles lisses, l'atropine était un médicament de choix pour lutter contre une production exagérée de suc gastrique, responsable en théorie de l'ulcère gastro-duodénal, en même temps que contre les contractions gastriques douloureuses des ulcéreux.

Cette médication compte des succès (TABORA). Malheureusement, l'atropine étant un des alcaloïdes pour lesquels la question de susceptibilité individuelle est la plus prononcée on a fréquemment observé des accidents. Ils obligent à restreindre son usage et à ne pas l'employer indûment dans l'ulcus, d'autant que des doses fortes sont nécessaires pour obtenir des résultats.

Signalons en passant que par la radiothérapie, les médecins anglo-saxons arrivent à faire tomber l'acidité gastrique. Les résultats remarquables qu'ils rapportent n'ont pas été confirmés en France.

B. — Théories pathogéniques et traitements récents.

L'hyperchlordrie n'est pas un apanage des ulcéreux; on la rencontre chez les gros mangeurs, les gros buveurs et dans la maladie de Reichmann où elle ne s'accompagne pas forcément d'érosion gastrique. A elle seule, elle ne saurait donc être toujours à la base de l'ulcère qui, pour les théories modernes, apparaît surtout sur une paroi stomacale ou duodénale mise en état de moindre résistance pour des causes diverses. L'ulcus rodens devient la « maladie ulcéreuse ».

Si cette idée a donné une orientation nouvelle à la pathogénie des ulcères gastro-duodénaux, les résultats n'ont pas toujours été concordants et une cause unique n'a pu être déterminée. De ce fait les thérapeutiques proposées sont multiples.

La station debout, la chlorose (LUTON) furent quelquefois invoquées comme facteurs déterminants de la maladie ulcéreuse; ce ne peuvent être là en réalité que des facteurs secondaires.

Voici trente ans, LETULLE attribuait à l'ulcère une structure nettement inflammatoire et le traitait par des médications antiseptiques et par des vaccins. Les résultats furent peu favorables et la méthode ne fut pas continuée.

En 1933, LERICHE reprend la théorie de l'auto-digestion. Il attribue l'ulcère à l'attaque corrosive d'une muqueuse mal protégée par suite d'un trouble dans la for-

mation du mucus de protection. Il y aurait, sous l'influence de causes agissant sur la circulation (gastrite inflammatoire), régression mucoïde de l'épithélium différencié de l'antré. L'excitation antrale déclencherait à contre-temps ou en excès la sécrétion acide du fundus, et cette hyperacidité exercerait ses ravages sur une paroi dépourvue de protection muqueuse.

LERICHE préconise de ce fait un traitement médical par la mucine ou mieux, si l'on veut obtenir des guérisons radicales, la gastrectomie large parapylorique, de façon à supprimer la zone réflexogène. En tout état de cause, le traitement chirurgical ne doit pas être une thérapeutique systématique de l'ulcus. Les statistiques indiquent que l'opération n'est pas sans risques (mortalité de 8 à 15 %) et ne comporte pas que des succès (60 à 70 % seulement de guérisons). D'autre part si on constate en effet chez les ulcéreux une hypersécrétion acide avec hyposécrétion muqueuse, ce désordre permanent dans la sécrétion gastrique n'est peut-être que le résultat de l'état d'irritation chronique de la muqueuse causée par l'existence primitive d'une ulcération.

L'alcalinisation intensive par injections de solution de bicarbonate de soude à 15 % connaît un regain de faveur à la suite des travaux de LENOIR et Charles RICHET. Par suite d'un déséquilibre entre l'acidité de l'estomac et le milieu sanguin, l'acidité exagérée du sang provoquerait des altérations des éléments cellulaires d'où ulcération. PAVY, reprenant cette idée, pense qu'à l'état normal l'alcalinité du sang neutraliserait le suc gastrique; en conséquence, l'acidose serait à la base de l'ulcus.

En réalité, on ne trouve pas chez les ulcéreux de modifi-

cations importantes dans la réserve alcaline, le PH ou le calcium sanguin. En plus, les alcalins, surtout le bicarbonate de soude ne peuvent être préconisés, puisque donnant naissance à NaCl en partie duquel se reproduit HCl. C'est un cercle vicieux.

L'ère de l'endocrinologie attribua à la plupart des maladies une origine endocrinienne et on espéra beaucoup dans l'opothérapie, à laquelle on doit reconnaître une action élective et plus biologique que celle des médicaments utilisés dans l'ancienne pratique.

Cette méthode fut appliquée aussi aux ulcères gastroduodénaux avec des succès divers.

DIMITRACCOF obtint des guérisons avec un extrait pancréatique désinsuliné.

L'insulinothérapie, à raison de 5 unités cliniques quotidiennes donna à BARRAL et CADE 9 guérisons sur 10 cas traités.

L'action de l'insuline est complexe. Pour les uns, elle modifie le tonus du vague qui redevient normal, les ulcéreux étant surtout des hypervagotoniques avec hyperacidité et hypermotricité gastrique; pour d'autres, elle agit sur le métabolisme des glucides ou bien encore sur l'équilibre acido-basique en déviant vers l'alcalinité l'état d'acidose local que présenterait certains ulcères (MANGINELLI).

PALIER, MOUTIER avec l'extrait parathyroïdien (2 centigrammes de glande fraîche par injections sous-cutanées ou per os) eurent 66 à 70 % de succès.

DROUET et SIMONIN ont obtenu des résultats intéressants, encourageants, par l'extrait posthypophysaire.

Bref, presque tous les extraits glandulaires ont été es-

sayés avec un égal succès. Il serait bien extraordinaire que l'ulcère gastro-duodénal réagisse favorablement à toutes les hormones. En réalité, la plupart des extraits utilisés sont de composition fort complexe, ils renferment non seulement des hormones, mais des substances non spécifiques, protéines banales, acides aminés, capables, d'après des théories plus récentes, d'agir sur l'ulcère.

Les phases d'activité morbide séparées par des périodes de calme ont incité certains auteurs (DEBRAY) à rapprocher l'ulcère de l'asthme et de l'urticaire, types accomplis des maladies dites anaphylactiques. Pour eux l'ulcère n'est que l'expression d'une sensibilisation de la muqueuse gastrique. En effet, les ulcéreux éprouvés par la méthode des sous-cuti réactions se montrent particulièrement sensibles aux protéines et à la pepsine. De là est née une thérapeutique de désensibilisation spécifique (pepsine), non spécifique (protéines).

En réalité, le mode d'action de ces substances est plus complexe, différemment interprété. La pepsine, en effet, exerce une action cicatrisante sur toutes les plaies, ses effets sur l'ulcère ne seraient que la conséquence de ses propriétés eutrophiques très générales.

Les protéines injectées par voie parentérale ont un pouvoir spasmolytique; elles provoquent une atteinte paralytique du sympathique dont la conséquence est l'hypérémie durable des capillaires; par là, elles augmentent la perméabilité tissulaire favorisant ainsi la réaction inflammatoire des tissus.

Rien ne prouve en somme que ces médications agissent par un phénomène hypothétique de désensibilisation! et cliniquement, rien de net ne sort de leur application.

CHAPITRE II

Théorie de la carence des Acides aminés.

Les extraits opothérapiques contiennent, entre autres substances, des acides aminés; par la méthode de désensibilisation au moyen des protéines on donne à l'organisme des matériaux pour en fabriquer: L'ulcus ne serait-il pas le résultat d'une carence de ces acides aminés, matériel indispensable à la nutrition et au renouvellement rapide et nécessaire des éléments de la muqueuse du tube digestif. A. WEISS et E. ARON l'ont pensé, et, justifiant leur idée par des faits expérimentaux que nous allons rapidement revoir, ils ont donné une nouvelle pathogénie de l'ulcère de laquelle est née la thérapeutique par l'histidine.

En 1911, EXALTO, en anastomosant le duodénum au côlon, réalise une dérivation complète des sucs duodénaux, pancréatiques et biliaires, et obtient chez trois chiens des ulcères qui se perforèrent.

MANN et WILLIAMSON reprirent ces expériences. Leur intervention consistait à sectionner le pylore, à enfouir le bout duodénal supérieur et à aboucher dans la dernière anse iléale l'extrémité inférieure du duodénum, séparée au préalable du jejunum. La continuité du tube digestif est rétablie par suture bout à bout du pylore et du bout supérieur du jejunum.

Les sécrétions externes du duodénum, du foie et du pancréas sont déversées de ce fait aux environs de la valvule iléo-cœcale et exclues de la digestion.

Les chiens ainsi opérés présentent des ulcères jejunaux dans 88 % des cas et rapidement leur état général décline, la cachexie est bientôt intense, ils meurent en quelques semaines de péritonite consécutive à la perforation de leur lésion.

Les résultats ainsi obtenus furent interprétés de manières différentes suivant les auteurs. WEISS, adoptant les idées de GLASSNER-JARNO, écrit : « C'est le mélange de la bile, des sucs pancréatique et duodénal qui réalise la protection idéale de la muqueuse contre le suc gastrique; l'absence de ces éléments rend la protection moins efficace et favorise l'ulcère; la suppression de la bile et du suc pancréatique la rend inévitable. »

On en revenait ainsi aux théories de BOLDYREFF pour qui la neutralisation des sucs acides et la protection de la muqueuse gastrique étaient assurées par le reflux alcalin duodénal, dit régurgitation duodénale.

Cette manière de voir fut vivement combattue.

KEPPICH, MAC-CANN provoquèrent des ulcères peptiques en abouchant le bout distal du duodénum dans le fundus gastrique. De même certains après gastrectomie totale chez le chien obtinrent des lésions pré-ulcéreuses et ulcéreuses sur le jejunum. Dans les deux cas on ne peut invoquer l'absence du reflux duodénal.

KATZ et SCHLOSS d'autre part, ont pu constater que les régurgitations les plus abondantes correspondaient aux acidités les plus faibles et on est obligé de reconnaître que ce reflux duodénal n'est pas un phénomène constant. L'idée de BOLDYREFF « est un monstre physiologique » (LERICHE).

Théorie de E. Aron.

Etudiant à nouveau ce problème et frappé au premier chef des troubles grossiers de la nutrition qui accompagnent l'apparition des ulcères expérimentaux, E. ARON fut amené à penser qu'une carence des acides aminés pouvait jouer un rôle important dans la genèse de l'ulcère peptique par dérivation duodénale.

Par suite de l'absence des sucs digestifs, pancréatiques et duodénaux et de leurs adjuvants biliaires, la digestion des albumines est imparfaite. Leur désintégration ne peut être poussée jusqu'à des produits assimilables: les acides aminés. La pepsine gastrique disloquera la molécule albuminoïde en gros polypeptides, mais leur désintégration ne sera pas poussée jusqu'au terme ultime, car par suite de l'absence d'entérokinase, aucun effet tryptique ne saura s'exercer. En plus le PH intestinal devenu acide inhibe l'action de l'érepsine et cette acidification de tout le tractus digestif détruit la flore intestinale de putréfaction qui aurait pu suppléer les ferments diastatiques dans le catabolisme des protides. Les acides aminés ne sont plus dès lors véhiculés par le sang et offerts à l'assimilation des tissus pour la réparation de leur usure. Il en résulte en plus d'une cachexie rapide avec une anémie intense une atrophie des muqueuses et une diminution de volume des cellules.

Parmi ces acides aminés, les uns sont glycoformateurs (alanine, arginine, glycocole). Les autres dits cétogènes (leucine et tyrosine), rentrent dans le métabolisme des acides gras. L'organisme peut réaliser leur synthèse au

moyen des propres albumines tissulaires. Mais il en est d'autres dont l'organisme est impuissant à assurer la synthèse : (tryptophan, lysine, cystine, histidine). Leur dégradation passe par des voies inconnues.

La rapidité de la cachexie et l'apparition des ulcères sont la consécration de cette carence.

E. ARON montre que l'injection d'une solution de tryptophan et d'histidine empêche l'apparition de l'ulcère peptique expérimental ; puis, serrant de plus près le problème par des injections d'une solution d'histidine, il parvient à préserver le chien des ulcères gastro-intestinaux consécutifs aux opérations de dérivation duodénale. Et de conclure : « L'histidine est à la base de l'immunité naturelle de la muqueuse gastrique contre l'auto-digestion. »

Valeur de cette théorie.

Cette théorie attrayante fut naturellement l'objet de critiques nombreuses.

Si cette carence histidinique paraît prouvée d'une manière satisfaisante dans l'ulcère expérimental, dans l'ulcère humain elle paraît plus difficile à prouver et encore plus à supposer.

On ne peut identifier dans le déterminisme de la maladie ulcéreuse les conditions artificielles de l'expérimentation avec les conditions étiologiques naturelles, sans tomber dans l'erreur de tous les expérimentateurs qui, ayant réussi à provoquer par un moyen quelconque la formation d'un ulcère histologiquement semblable à l'ulcère humain concluent à l'identité de cause (MANGINELLI).

L'ulcère expérimental prouve uniquement que l'on a réussi à déterminer dans les tissus les conditions finales qui seules rendent possible l'auto-digestion.

Les expériences de E. ARON relatives à l'action de l'histidine portèrent seulement sur quatre chiens; or si l'on admet avec les auteurs américains (BERA-JOBELIN) que le seul fait de tenir proprement les cages des animaux et de surveiller leur alimentation empêche l'apparition de lésions dans 70 % de cas, c'est là une base expérimentale plutôt insuffisante.

D'autre part LERICHE a montré que chez un chien ayant subi l'opération de MANN on peut obtenir des ulcères sur un fragment de muqueuse gastrique transplantée dans l'iléon.

Dans ce cas on ne peut invoquer la carence en acides aminés.

Comment en plus expliquer chez l'homme cette carence des acides aminés.

1° Est-ce une carence alimentaire?

Hypothèse peu vraisemblable. Nombreux sont les aliments qui contiennent de l'histidine; au surplus une alimentation normale ou même une suralimentation n'empêchent pas chez les humains l'apparition d'ulcères.

2° Se trouve-t-on en présence d'une destruction de l'histidine par le bacillus aminophilus intestinalis et sa transformation en histamine par decarboxylation, ce qui expliquerait l'hypersécrétion, l'hyperacidité et l'hypotension des ulcéreux ?

Il ne semble guère. Ce germe, contrairement aux autres microbes de la flore intestinale ne peut agir qu'en milieu acide et rien ne permet d'affirmer l'acidité du milieu

récepteur contenant une solution de Tyrode on immerge un morceau d'utérus relié à un levier inscripteur, l'adjonction d'une goutte d'histidine du commerce provoque une contraction nette.

Les acides aminés n'exercent aucune action sur les muscles lisses qui par contre sont d'une extrême sensibilité à l'histamine. On peut légitimement en conclure que les préparations commerciales d'histidine contiennent ce dérivé aminé.

A. SCHWARTZ a établi par la suite que quatre centigrammes d'histidine commerciale ou un centigramme de la solution à 4 % contiennent de 0,01 à 0,02 milligramme d'histamine.

Ceci étant admis il fallait prouver que cette substance peut empêcher l'apparition de lésions hémorragiques et érosives chez les animaux qui ont subi l'opération de MANN et WILLIAMSON. JACOB s'y est heureusement attaché dans sa thèse et a pu conclure de ses expériences que l'injection quotidienne de 1/15 à 1/10 de milligramme d'histamine réalise la prévention de l'ulcère expérimental du chien.

Maintenant, il reste à justifier par des faits cliniques l'hypothèse intéressante de L. ISRAEL et A. JACOB. Mais auparavant nous voudrions rappeler en peu de mots la pharmacologie de l'histamine.

CHAPITRE III

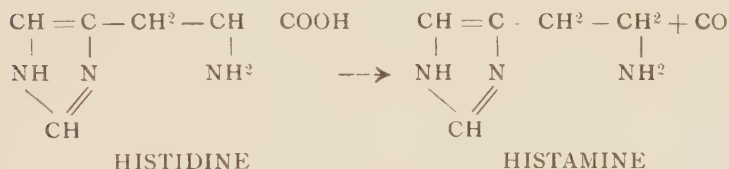
L'Histamine.

L'histamine découverte en 1905 par BARHER et DALE dans l'ergot du seigle fait partie des dérivés de l'imidazol.

A. — Propriétés physiques et chimiques.

L'histamine est une base forte, bivalente, cristallisée en aiguilles incolores, soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme à chaud, insoluble dans l'éther.

Sa configuration chimique est voisine de celle de l'histidine dont elle dérive par un simple processus de décarboxylation selon la formule :



Cette décarboxylation qui bouleverse les propriétés pharmacodynamiques se fait sous l'influence de microorganismes, de bactéries, (*bacillus aminophylus* de BERTHELOT et BERTRAND), de champignons (ergot de seigle).

B. — L'histamine In Vivo.

L'histamine existe dans l'organisme, notamment: dans le foie (BEST - DALE), dans le poumon dont 100 grammes de substance fraîche en contiendraient environ 7 mmg.

Elle semble se former à partir de protéines contenant de l'histidine et maint extrait d'organe auxquels on attribue une action spécifique contiennent de l'histamine qui en serait le constituant actif.

MEAKINGS et HARRINGTON l'ont trouvé dans le coecum, mais non dans les selles parce que probablement il s'oxyderait pendant le passage du gros intestin.

L'organisme se désintoxique rapidement de l'injection abondante d'histamine par une action encore mal connue. L'élimination se ferait par le rein et le tube digestif.

C. — Effets pharmacodynamiques.

Les effets pharmaco-dynamiques de l'histamine sont divers.

1° AUGMENTATION DE LA CONTRACTION DES MUSCLES LISSES.

Sous son influence le tonus et les mouvements automatiques des muscles lisses sont augmentés. Une solution de chlorydrate d'histamine à 1 pour 25.000.000 contracte encore l'utérus de cobaye vierge. SCHWARTZ a du reste utilisé cette action pour rechercher l'histamine dans les solutions commerciales d'histidine.

L'action sur l'estomac se manifeste par des mouvements péristaltiques intenses et fréquents pouvant se traduire par des vomissements.

Il faut signaler encore la contraction de la vésicule biliaire avec évacuation de bile, l'augmentation des contractions cardiaques qui se fait dans un sens chronotrope et batmotrope positif.

2° AUGMENTATION DES SÉCRÉTIONS.

L'activité glandulaire est augmentée à la suite d'injection de cette substance. Cette action est particulièrement intense sur les sécrétions lacrymales, bronchiques, intestinales, salivaires et surtout gastriques. Celle-ci chez un sujet sain est augmentée pour des doses voisines du milligramme, en quantité, en teneur en acidité totale, en acidité libre et en pepsine. Cette sécrétion provoquée débute au bout de 10 à 15 minutes, persiste plus d'une heure. A l'état pathologique l'effet varie suivant la lésion.

1° Dans le cancer, sécrétion très faible d'un liquide trouble ne contenant pas HCl ou n'en contenant que par intermittence et en minime proportion.

2° Dans les ulcères gastro-duodénaux rapidité du débit avec hyperchlorydrie plus ou moins marquée, liquide fluide et limpide.

BURKAHRDT a signalé l'augmentation par l'histamine de la réserve alcaline.

D'autres auteurs ont constaté sous l'influence de ce dérivé aminé: une augmentation de la diurèse, peut-être par mobilisation des liquides tissulaires, une diminution de la teneur du sang en Ca, une hyperglycémie.

3° RÔLE POSSIBLE DANS LE CHOC.

Les recherches des auteurs américains ont montré le rôle

qui revient à l'histamine dans les phénomènes de choc peptonique et anaphylactique.

L'injection sous-cutanée détermine en plus d'une réaction locale (TRIADÉ DE LEWIS) une accélération du pouls, un peu de tachycardie avec abaissement de la tension artérielle et augmentation de l'indice oscillométrique. La formule sanguine est modifiée dans le sens d'une diminution des éléments blancs avec inversion du rapport leucocytaire normale.

Le choc anaphylactique s'expliquerait ainsi par la libération d'histamine ou de substances voisines de l'histamine dans certains points de l'organisme. Ces théories sont encore controversées à l'heure actuelle mais dans le domaine expérimental elles ont donné des résultats remarquables.

FRIEDLANDER et PETROW par des doses minimales sous-cutanées ou intradermiques d'histamine arrivent à influencer favorablement certains accès migraineux.

STAHL et PIQUET par la même méthode ont coupé la crise d'asthme.

4° VASO-DILATATION CAPILLAIRE. .

L'action de l'histamine sur la circulation périphérique a été mise en évidence par deux expériences concluantes.

a) Lorsqu'on fixe *in vivo*, suivant la méthode de VAN GEHUTCHEN, le péritoine d'un chat on ne peut voir à l'état normal que quelques capillaires. Par contre si on fait au préalable une injection d'histamine (expérience de RICH) on met en évidence d'innombrables capillaires lar-

gement ouverts et, fait important, cette vaso-dilatation persiste une heure et même plus après l'injection.

b) Chez le chat la section du nerf sciatique et des nerfs antérieurs d'un membre inférieur amène peu de temps après une pâleur mais aussi une température plus élevée que dans le membre non opéré, ce qui prouve l'état de contraction des capillaires. L'acétylcholine est sans action sur cette pâleur, alors que l'histamine provoque une rougeur du membre opéré par dilatation des capillaires contractés.

Il y a donc effet différent de cette substance et de l'acétylcholine.

Dans l'organisme on rencontre ces deux substances. Avec l'adrénaline elles doivent intervenir dans la régulation normale de la circulation.

c) Dans le même ordre d'idées l'application locale d'histamine sur les anses intestinales est suivie d'une dilatation importante des vaisseaux avec œdème marqué traduisant une augmentation de la perméabilité des capillaires.

5° ACTION SÉDATIVE.

Depuis les travaux de DEUTSCH en 1931 on a reconnu à l'histamine une importante action sédative. Cette action est spécialement nette sur les douleurs articulaires et musculaires mais elle s'étend aussi à des algies très diverses : algies viscérales, névralgies, spasmes douloureux des artérites des membres inférieurs, crises solaires, coliques hépatiques et néphrétiques.

Parmi les effets pharmacodynamiques si variés de l'histamine, nous retiendrons surtout pour le sujet qui nous in-

téresse son action sédative mais comme nous le verrons plus loin son action sur le péristaltisme gastrique et sur la vaso-dilatation capillaire n'est pas à négliger. Elle explique les améliorations anatomiques et radiologiques que l'on peut constater après histaminothérapie des ulcus gastro-duodénaux.

CHAPITRE IV

Emploi de l'Histamine pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux.

MODES D'ADMINISTRATION.

Les modes d'administration de l'histamine sont variés. En gynécologie, pour faciliter la délivrance, les injections se font intra-musculaires, au point d'élection.

Dans le traitement des anémies on a préconisé la voie sous-cutanée.

Pour combattre les algies, dans les arthrites, dans l'asthme on a recours à l'ionisation, aux scarifications cutanées, mais surtout aux injections intra-dermiques.

L'histamine quel que soit son mode d'introduction, ne détermine aucune douleur, tout au plus une sensation de chaleur localisée au point d'inoculation.

Pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux, nous avons préféré les injections sous-cutanées, car elles ne nécessitent pas comme l'ionisation un matériel spécialisé, ne diminuent en rien l'efficacité de l'histamine, et sont facilement acceptées par les malades. Par cette voie nous donnons à nos malades, quotidiennement, 1 cm³ d'une solution de bi-chlorhydrate d'histamine à 1 pour 10.000.

POSOLOGIE.

Pourquoi cette dose ? L'histidine du commerce, nous l'avons déjà dit, compte de nombreux succès thérapeutiques dans les cas d'ulcères gastro-duodénaux. Si avec JACOB et ISRAËL on attribue ces succès au fait que les préparations commerciales d'histidine contiennent de l'histamine il est logique de s'en tenir à la quantité d'histamine qu'elles renferment, et qui d'après les recherches de SCHWARTZ est de 0,01 milligramme par centimètre cube de la solution d'histidine à 4 %. C'est du reste avec une telle dose que JACOB a pu empêcher l'apparition de lésions ulcéreuses chez les chiens opérés suivant la méthode de MANN-WILLIAMSON.

Il ne serait ni nécessaire ni même sans danger de faire des doses quotidiennes trop fortes qui par voie sous-cutanée sont souvent douloureuses et peuvent aller à l'encontre des résultats cherchés en provoquant des ulcères. (G. BENZONI.)

En général l'histamine est bien supportée. Cette impression de chaleur de la face que ressent le malade quelques minutes après ou même pendant l'injection n'est nullement pénible et cesse rapidement. Toutefois par suite de la vaso-dilatation intense qu'elle produit chez certains sujets prédisposés, on peut voir apparaître une réaction générale plus intense consistant en bouffées de chaleur, rougeur de la face, céphalée plus ou moins marquée, phénomènes d'hypotension. Elle disparaît en quelques minutes et n'est nullement inquiétante.

DURÉE DU TRAITEMENT.

La durée du traitement est variable. Dans certains cas une seule injection amène l'amélioration recherchée, ainsi que nous le montre l'observation suivante :

OBSERVATION I

M. S..., 45 ans, agent de police.

Depuis quelques mois, M. S... digère difficilement, se ballonne après les repas et a des renvois acides. Bien souvent, il ne peut reposer la nuit par suite d'une intense sensation de faim douloureuse avec brûlures gastriques.

L'état général est vite touché. Le malade maigrit de 68 livres en six mois.

Au début de février, crise ulcéreuse typique excessivement pénible : douleurs épigastriques transfixiantes trois heures après les repas, vomissements, état syncopal.

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE : ulcus duodénal avec périudodénite. Léger retard d'évacuation gastrique.

TRAITEMENT : Histaminothérapie. Disparition de tous les phénomènes subjectifs et objectifs dès la première injection.

L'épreuve du temps manque encore pour apprécier le cas. Ce qui frappe surtout chez ce malade, c'est la rapidité et l'intensité avec laquelle l'histamine a agi.

Ceci n'est toutefois pas la règle commune. En général, le mieux commence à se faire sentir à la troisième piqûre, puis va en s'accroissant les jours suivants. A la 10^e injection on peut constater la sédation complète des douleurs. Les aliments sont de nouveau supportés, le malade ne vomit plus, il commence à reprendre du poids. En moyenne, le nombre total d'injections par série est de 15.

Trois exemples feront mieux ressortir ces faits.

OBSERVATION II

Mme D...

Souffre depuis de nombreuses années d'un ulcus duodénal, cliniquement et radiologiquement indiscutable, le suc gastrique prélevé après repas d'épreuve montre une augmentation notable de l'acidité : ACIDE LIBRE 1.82 ; ACIDITÉ TOTALE 2.85.

En décembre 1937, nouvelle crise. On commence une série d'histamine. Disparition complète des douleurs à la quatrième piqûre.

Nous avons revu cette malade en février 1938, l'amélioration persiste.

Ce cas est particulièrement intéressant. Cette malade avait essayé de nombreux traitements qui s'étaient montrés inefficaces. Les médicaments habituels des ulcéreux (alcalins, bismuth) agissaient sur la douleur, mais temporairement; leur action sédative s'épuisait rapidement et les douleurs reprenaient au cours de la digestion suivante. A la suite des injections d'histamine, elles ont cessé d'une manière absolue et Mme D..., qui souffrait continuellement, n'a plus rien ressenti depuis plusieurs mois.

OBSERVATION III

M. L..., 37 ans.

En 1931, a présenté des crises douloureuses abdominales, plus intenses dans le bas ventre, à gauche. A cette époque, appendicectomie. Tout va bien pendant quelques mois, puis reprise des douleurs que les anti-spasmodiques améliorent sensiblement.

En mars 1937, crises particulièrement violentes. Douleurs dans le bas ventre avec irradiations lombaires et périmales. Vomissements, constipation.

A l'examen, on constate du clapotage surtout net trois heures après les repas. Pas de points douloureux localisés. Le malade refuse le tubage gastrique.

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE : péristaltisme gastrique tardif surtout prépylorique, irrégulier, pylore net. Bulbe spastique, encoche profonde et persistante à la petite courbure bulbaire. Ulcère duodénal.

TRAITEMENT : Histamine. L'amélioration apparaît à la troisième piqûre, puis disparition complète des douleurs. Au total : 12 injections.

Depuis avril 1937, le malade n'a plus souffert.

OBSERVATION IV

M. K..., Joseph, lamineur, 25 ans.

A déjà été soigné en octobre 1936 pour ulcus pylorique. A cette époque on ne peut, malgré le désir du malade, envisager une intervention chirurgicale, l'état général étant trop mauvais. On institue le traitement médical : régime, alcalins, Laristine. Amélioration notable.

Sorti de l'hôpital, K... ne se soigne pas, ne suit aucun régime malgré deux nouvelles crises très douloureuses. Début janvier 1938, les symptômes se sont aggravés. Douleurs épigastriques, transfixiantes avec point rachidien, apparaissant deux à trois heures après les repas. Céphalée intolérable, renvois acides, brûlures gastriques, pas de vomissements, amaigrissement.

Le malade demande à être opéré.

EXAMEN RADIOLOGIQUE : Estomac en J dilaté, pylore très irrégulier, évacuation lente dans le duodénum et le grêle. Ulcus juxto-pylorique probable.

GAJAC : négatif. — TUBAGE : A. L. 2.00. A. T. 2.77.

TRAITEMENT : Régime. Piqûre quotidienne d'histamine. Les premières injections n'apportent guère de changement. A la sixième, nette amélioration des douleurs qui cessent complètement après la digère sans aucune douleur. Il quitte l'hôpital le 31 janvier 1938, ne voulant plus entendre parler d'opération.

Revu le 20 mars. Ne souffre plus et a repris son travail. Au tubage on ne constate qu'une légère amélioration de l'acidité du suc gastrique.

Tous les résultats obtenus ne le furent pas d'une manière aussi rapide et aussi absolue. Voici, par exemple, le cas de M. P..., instituteur.

OBSERVATION V

Ce malade, depuis décembre 1935 présente des crises ulcéreuses intenses durant près d'un mois et se répétant trois fois par an. Les douleurs, localisées à l'épigastre, accompagnées d'un point dorsal, apparaissent trois heures après les repas. Nausées n'allant toutefois pas jusqu'au vomissement.

La radiographie montre une érosion pyloro-duodénale avec péri-duodénite.

En février 1938, le malade recommençant à souffrir on commence l'histaminothérapie. Jusqu'à la huitième piqûre, aucun changement appréciable. Par la suite, les douleurs sont plus supportables, les nausées ont disparu. Il persiste une sensation constrictive à l'épigastre.

ECHEC DU TRAITEMENT.

L'amélioration des symptômes fonctionnels apparaît en moyenne avant la dixième injection. En cas d'insuccès on peut sans danger poursuivre le traitement, mais si après une vingtaine d'injections le soulagement espéré se faisait attendre, il n'est pas utile de le continuer et admettre chez le malade l'échec de l'histaminothérapie. Sur quinze cas observés, nous n'avons rencontré qu'un seul insuccès.

OBSERVATION VI

M. K..., Lucien, âgé de 35 ans.

Depuis plusieurs années se plaint de douleurs au creux épigastrique apparaissant deux heures après le repas sous forme de crampes excessivement pénibles. Irradiations douloureuses dans l'hypocondre droit. Vomissements assez fréquents. Quelques hématomèses. Le malade souffre d'une façon permanente. Trois à quatre par an crises aiguës durant une huitaine de jours.

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE : Estomac en J. Ulcère calleux un peu au-dessus de l'angle de la petite courbure. Déformation permanente du duodénum.

GAIAC : négatif.

TUBAGE : Acidité normale.

Le traitement par l'histamine ne donne aucune amélioration, malgré une série de 21 piqûres. Amélioration légère par la spas-malgine (une dragée avant chaque repas).

Devant la persistance des phénomènes douloureux, l'intervention chirurgicale est décidée. On découvre sur la petite courbure, au voisinage du duodénum, un ulcère calleux typique. Il existe, en outre, de nombreuses adhérences gastro-duodénales vésiculaires. — Gastrectomie large.

L'ancienneté de cet ulcère, sa transformation calleuse, la présence d'adhérences puissantes sont autant de faits qui expliquent l'insuccès du traitement médical. Ce cas était bien du domaine de la chirurgie.

REPRISE DU TRAITEMENT.

La reprise du traitement est déterminée par l'évolution clinique. L'ulcus rodens n'est pas continuellement en évolution. Entre les crises, l'ulcéreux ne souffre pas et sa lésion a tendance à s'améliorer spontanément.

Dès les premiers symptômes d'une nouvelle crise on refera donc une nouvelle série d'injections. L'amélioration est alors obtenue plus rapidement qu'à la première cure. Six piqûres suffisent en général dans les cas de récurrence.

Trois observations de malades justifieront cette manière d'agir :

OBSERVATION VII

M. K..., 25 ans.

Depuis cinq ans souffre d'ulcus pylorique. Les crises ulcéreuses qui se répètent trois fois par an durent six à huit semaines.

Le malade a essayé tous les traitements et a suivi un régime sévère sans résultats appréciables.

A l'époque (novembre 1935) où nous le voyons, son état général est très touché, l'amaigrissement est intense.

L'EXAMEN RADIOGRAPHIQUE montre un ulcus duodénal net.

TRAITEMENT : On fait une série de quinze piqûres qui amènent une sédation complète des douleurs et des troubles objectifs. La santé revient rapidement.

Cet heureux résultat se maintient plus d'un an, sans aucune restriction alimentaire. En janvier 1938, M. K... recommence à souffrir de brûlures, trois heures après les repas avec nausées. On reprend immédiatement l'histamine. Après trois piqûres tout rentre dans l'ordre.

A l'heure actuelle, le malade accomplit son service militaire et supporte facilement l'ordinaire de la caserne.

OBSERVATION VIII

Mme L..., 27 ans, coiffeuse.

Consulte pour la première fois en juillet 1937. Depuis trois ans, dit-elle, elle présente un point douloureux dans l'hypocondre droit. Trois heures après l'ingestion d'aliments, apparaissent des douleurs violentes suivies quelquefois de vomissement. Douleurs nocturnes empêchant souvent tout repos.

A L'EXAMEN : Point douloureux para-ombilical droit.

GAIAC : négatif.

Le tubage est refusé.

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE : Bon péristaltisme gastrique, antre pylorique un peu spastique, bulbe multi-lobulé pas très nettement douloureux, pas de signes radiologiques de lésions organiques de l'estomac. Ulcère déjà ancien du duodénum avec périoduodénite probable.

L'histamine amène la disparition des douleurs dès la troisième piqûre. Devant les résultats rapides et complets obtenus, dix piqûres seulement furent jugées nécessaires.

En octobre 1938, nouvelle crise douloureuse qui est rapidement enrayée par une série de quatre injections.

Depuis cinq mois, la guérison se maintient complète.

OBSERVATION IX

F..., Joseph, 37 ans.

Ulcère duodénal soigné depuis dix ans. Douleurs épigastriques deux heures après les repas. Douleurs nocturnes empêchant souvent tout sommeil. Renvois acides. Vomissements mais non habituels. Constipation fréquente. Les crises durent en général trois mois avec deux mois de repos. De nombreux traitements ont été essayés. (Régime strict. Pansements gastriques. Alcalins. Antispasmodique. Laristine.) Aucun n'a donné d'amélioration notable ni de résultats durables.

Ce malade refuse toute opération chirurgicale.

A l'EXAMEN : Sujet amaigri. A la palpation on provoque une douleur nette dans la région épigastrique. Aucun passé pathologique hors les troubles signalés. B. W. négatif.

GAIIAC : négatif.

TUBAGE : Acidité gastrique légèrement augmentée (ACIDE LIBRE 0.97 ; ACIDITÉ TOTALE 1.70).

L'examen conclut à un ulcus duodénal avec colite spasmodique.

TRAITEMENT : En juillet 1937, on institue le traitement par les pilules de Trousseau et la magnésie calcinée. Le malade se sent légèrement amélioré. Aux médications précédentes, on ajoute l'histamine. Les douleurs disparaissent complètement après la dixième piqûre.

Jamais le malade ne s'est senti aussi soulagé. Il ne ressent plus la moindre gêne épigastrique, digère facilement, dort chaque nuit.

Au total, on fait dix-huit piqûres.

Le bien-être persiste durant le mois d'avril. Début septembre, réapparition des douleurs. Une série de sept piqûres d'histamine suffisent à tout ramener dans l'ordre. Le reste du mois et le mois d'octobre se passent bien.

Vers le 15 novembre le malade recommence à souffrir, mais est rapidement amélioré par une série de sept piqûres d'histamine. Cette amélioration persiste depuis bientôt quatre mois.

CHAPITRE V

Résultats de l'histaminothérapie chez les ulcéreux.

ACTION SUR LA DOULEUR.

Ces différents cas d'ulcéreux traités par l'histamine à petite dose nous amènent à reconnaître à cette substance une action sédative particulièrement nette et constante des douleurs ulcéreuses. La crise est coupée dans un délai rapide, les vomissements cessent après quelques injections.

Les observations que nous allons rapporter nous montrent qu'en plus de la sédation des douleurs, l'histaminothérapie produit aussi, quoique d'une façon moins constante, une amélioration du chimisme gastrique et des images radiologiques.

ACTION DU TRAITEMENT SUR L'HYPERCHLORYDRIE.

On sait que pour des doses voisines du milligramme, l'histamine augmente la sécrétion gastrique en quantité, en teneur, en HCl, et en pepsine. Nous n'avons pu déterminer très exactement les effets des solutions à 1 pour 10.000 sur l'acidité gastrique. Il n'est pas toujours facile de faire accepter le tubage à un ulcéreux qui ne souffre

pas. D'autre part, tous nos malades ne présentaient pas une hyperacidité.

Parmi les malades hyperchlorydriques avant le traitement :

- 1° Trois n'ont présenté par la suite aucune modification de leur chimisme gastrique;
- 2° Deux autres dont nous apportons les observations ont vu leur hyperacidité nettement diminuée.

OBSERVATION X

M. R..., 50 ans, cordonnier.

Souffre depuis sept ans de brûlures gastriques avec sensation de crampes à l'épigastre. Point douloureux rachidien sur les septième et huitième apophyses épineuses dorsales. Pas de vomissements mais nausées. Renvois acides. Constipation. Amaigrissement notable. Le malade qui a un métier pénible ne peut suffire à la tâche et doit s'adjoindre un aide.

En 1934, une radio ne décèle qu'un peu de périduodénite.

En novembre 1937, crise ulcéreuse excessivement pénible avec vomissements intenses. Tendance syncopale. Le malade est hospitalisé.

GAIAC : négatif.

Le TUBAGE montre une hyperchlorydrie importante. A. L. 1.90
A. T. 3.10.

A L'EXAMEN RADIOGRAPHIQUE, on constate une petite courbure du bulbe irrégulièrement encoché. Le bulbe est en forme de feuille de trèfle, déchiqueté, sans niche d'ulcère. Ulcère duodénal.

TRAITEMENT : Le malade est mis au repos et au régime strict. En même temps, histaminothérapie qui amène une disparition rapide des douleurs.

Trois mois après, le résultat est excellent. M. R..., qui a repris huit livres, peut à nouveau exercer sans fatigue son métier.

Un tubage pratiqué à cette époque indique que l'acidité gastrique est revenue aux environs de la normale. A. L. 0.80 A. T. 1.90.

OBSERVATION XI

M. D..., B., chef d'équipe, 44 ans.

Depuis 1923, a des brûlures gastriques avec crampes trois heures après les repas, calmées par l'ingestion d'alcalins et par le décubitus latéral gauche. Vomissements abondants. Pas d'hématémèse.

Selles régulières. Les crises durent quinze jours, sont bi-annuelles.

En 1930, une radiographie de l'estomac n'a montré rien d'anormal.

Le 10 décembre 1937, nouvelle crise excessivement pénible qui oblige le malade à entrer à l'hôpital. Douleur transfixiante avec point dorsal, intolérance gastrique absolue, sensibilité abdominale.

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE : Estomac en J, contractions gastriques nulles, évacuation lente. Pylore irrégulier, douloureux spontanément et à la pression.

Six heures après ingestion d'un repas baryté de 300 grammes, plus de la moitié du repas stagne dans l'estomac. Le reste est amoncelé dans l'iléon et le cœcum. Les caractères de la douleur sont les mêmes qu'à l'examen précédent.

CONCLUSION : Syndrome de sténose pylorique incomplète. Gros ulcus pylorique probable.

GAIAC : négatif.

TUBAGE : A. L. 2.19 A. T. 2.96.

TRAITEMENT : Histaminothérapie. Dès la deuxième piqûre plus aucune douleur, mais persistance des vomissements qui cesseront vers le huitième jour. Le malade ne craint plus, comme au début, de s'alimenter. Il ne présente plus qu'un peu de pesanteur gastrique après les repas. Se sentant guéri, il sort le 20 décembre dans l'intention de reprendre immédiatement son travail.

Revu le 22 mars 1938. Le malade a repris dix livres. Ne souffre plus, ne vomit plus.

Un nouveau tubage pratiqué à cette date fait ressortir une nette diminution de l'hyperchlordrie : A. L. 0.95 A. T. 2 grs.

AMÉLIORATIONS RADIOLOGIQUES APRÈS
HISTAMINOTHÉRAPIE.

GUTTMANN a montré combien il fallait être circonspect dans l'interprétation des signes radiologiques des ulcéreux. A la fin d'une crise ulcéreuse une niche peut s'effacer d'elle-même. La « guérison radiologique » ne suffit à elle seule pour conclure à la cicatrisation définitive de l'ulcère. Elle prend toutefois une certaine valeur si elle concorde avec l'amélioration des signes cliniques.

L'histamine, par son action sur le péristaltisme gastrique qu'elle régularise et sur la vaso-dilatation capillaire qu'elle augmente, met la muqueuse gastrique dans de bonnes conditions de cicatrisation.

Allant de pair avec la sédation des autres symptômes, nous croyons que les cas d'amélioration radiologique que nous avons pu observer sont bien dus à l'histaminothérapie.

OBSERVATION XII

M. O..., Henri, 50 ans, commerçant.

Depuis une dizaine d'années souffre de crises ulcéreuses, apparaissant quatre fois par an, durant trois semaines et séparées par des intervalles calmes de près de trois mois. Douleurs survenant une heure et demie après les repas, transfixiantes avec point rachidien se prolongeant souvent dans la nuit. Vomissements.

Le malade qui mène une vie très active doit, pendant ces crises très pénibles, abandonner tout travail. Jusqu'ici il a suivi avec rigueur tous les traitements médicaux qui lui furent prescrits (pansements gastriques, alcalins, mucine, atropine, histidine), aucun ne lui a apporté le soulagement recherché. Seul le repos complet avec régime strict amène une sédation satisfaisante des douleurs.

EXAMEN RADIOLOGIQUE : On voit sur le milieu de la petite courbure une niche typique d'ulcère. Estomac se vidant mal. Six heures après repas baryté, il persiste encore un reste d'un travers de pouce dans le bas-fond gastrique.

GAIAC : négatif.

TUBAGE : A. L. 1.70 A. T. 2.50.

En décembre 1937, apparition d'une crise. En dehors de toute autre médication mais conjointement à un régime sévère on commence l'histamine.

A la troisième piqûre, le malade se sent amélioré. Douleurs moins violentes, disparition des vomissements, nuits calmes. A la cinquième piqûre, il n'y a plus aucun trouble fonctionnel, la crise est coupée. On tente de reprendre l'alimentation normale, le malade la supporte très bien.

Total : douze injections.

Début avril 1938, nouvelle crise rapidement coupée, sans que le malade ait dû reprendre le régime ou abandonner son travail.

A cette époque: Légère diminution de l'hyperchloxydrie; A.L. 1.50
A. T. 2.10.

A la radio, persistance de la niche ulcéreuse, mais après six heures, estomac vide.

Voici donc une observation particulièrement intéressante : l'histamine réussit alors que de nombreuses médications reconnues classiques s'étaient montrées inopérantes. Elle permit la reprise rapide d'une alimentation normale et si radiologiquement elle ne donna pas de guérison, elle amena une nette amélioration du transit.

OBSERVATION XIII

Madeleine V..., 41 ans.

Depuis un an, douleur épigastrique s'exaspérant après l'ingestion d'aliments. Pas de vomissements. Pas d'hématémèse. La malade se sent très fatiguée, elle a maigri de dix livres en quelques mois.

A l'EXAMEN, point douloureux para ombilical droit.

TUBAGE : ACIDE LIBRE 2.19 ACIDITÉ TOTALE 2.96.

GAIAC : négatif.

La RADIOGRAPHIE après repas baryté montre un ulcus prépylorique. Le transverse est ptosé.

Le TRAITEMENT initial institué (Repos. Régime lacto-végétarien. Ceinture pour combattre la ptosé. Bicarbonate de soude. Spasmalgine) n'amènera qu'une amélioration transitoire d'un mois.

En avril 1937, les douleurs reprennent. Sensation de brûlures apparaissant une heure après les repas et durant deux heures. Quelquefois calmées par un vomissement

On met la malade au régime sévère et on utilise l'histamine. Une amélioration franche se manifeste après la sixième piqûre. On fait un total de quinze injections et petit à petit on reprend l'alimentation normale. L'état général s'améliore d'une façon rapide, le poids augmente, les douleurs subjectives disparaissent totalement.

Une nouvelle radiographie pratiquée le 7 mai montre un meilleur remplissage du duodénum. Il existe une zone convergente de plis irradiés correspondant à un ulcère cicatrisé. Le transit est satisfaisant.

OBSERVATION XIV

M. G..., Christophe, âgé de 37 ans, facteur.

Souffre d'ulcère gastrique depuis 1930, pour lequel on pratique, en 1932, une gastro-entérostomie.

Depuis 1934, rétablissement du fonctionnement gastrique normal. En novembre 1937, hématemèses peu abondantes mais fréquentes qui affaiblissent considérablement le malade. Les douleurs sont tardives, fréquemment nocturnes, influencées favorablement par les alcalins.

A cette époque, l'examen radiologique montre un ulcère térébrant géant de la petite courbure.

En décembre, le malade entre à l'hôpital. Repos au lit, régime strict. Laristine (douze piqûres). Légère amélioration passagère.

En janvier 1938, nouvelle crise excessivement violente à la suite d'un écart de régime. On commence alors une série de piqûres d'histamine. Amélioration nette au bout de la troisième piqûre. Au total on fait douze piqûres. Sédation des douleurs.

Un nouvel EXAMEN RADIOLOGIQUE fait en février indique que l'ulcère térébrant a diminué de taille, il semble plus régulier, moins spastique, ce qui ferait supposer un stade de moindre inflammation, d'autant plus que subjectivement, le malade se trouve beaucoup mieux.

Satisfait de son état, le malade sort de l'hôpital le 5 février 1938.

Exitus en mars 1938, par broncho-pneumonie.

OBSERVATION XV

R..., 30 ans.

M. R... est un homme de 30 ans, grand, en bon état de nutrition bien qu'il nous dise avoir maigri depuis quelque temps. Jusqu'en février 1937, n'a jamais souffert de l'estomac. A partir de cette date, il commence à ressentir, après les repas, des douleurs épigastriques violentes avec point rachidien. Souvent ces douleurs se continuent la nuit, provoquant de l'insomnie.

Les vomissements ne sont pas rares. Pas d'hématémèse. A l'examen, légère douleur réveillée par la palpation dans la région épigastrique.

A la RADIOGRAPHIE : Peristaltisme gastrique peu énergique, mobilité active peu ample, passive normale. Le bulbe est spastique sur deux clichés, sur le troisième il apparaît en plus une niche comme une petite lentille

En position O. A. D. couché : bulbe mal visible toujours petit et spastique.

CONCLUSION : Ulcère duodénal avec retard d'évacuation de l'estomac.

GAIAC : négatif.

TUBAGE : ACIDE LIBRE 1.46 ACIDITÉ TOTALE 2.96.

TRAITEMENT : On institue un traitement au bicarbonate de soude et à la spasmalgine, qui apporte une certaine amélioration des signes subjectifs. Le tubage montre une augmentation de l'acide chlorydrique libre.

Le 15 juin 1937, les douleurs reprennent aussi intenses et pénibles qu'en février. La spasmalgine et le bicarbonate de soude sont essayés à nouveau, avec demi-succès.

Le 27 juillet, le malade revient de nouveau consulter. Ses douleurs épigastriques sont plus pénibles que jamais. Il s'ensuit une inappétence avec amaigrissement rapide.

L'histamine amène un effet sédatif complet dès la dixième piqûre. On fait au total quinze piqûres. Le malade reprend une alimentation normale. Pendant quatre mois tout va pour le mieux.

En décembre, M. R... se plaignant à nouveau de renvois acides avec ballonnement après les repas, on reprend l'histamine. Quatre piqûres suffisent pour amener la guérison.

En mars 1938, on fait une RADIO DE CONTRÔLE. Pas de liquide résiduel dans l'estomac. Bonne mobilité active et passive. Péristaltisme efficace. Contours gastriques sans particularité. Bulbe légèrement spastique. On ne retrouve plus la niche ulcéreuse mise en évidence par l'examen radiologique de février 1937.

OBSERVATION XVI

Pierre N..., 30 ans, employé de bureau.

La première crise ulcéreuse date du 20 novembre 1936. Elle est typique. Douleurs épigastriques deux heures après les repas avec vomissements. Exaspérées par l'ingestion alimentaire, elles enlèvent au malade toute envie de manger. Cette crise dure quinze jours. Pendant quatre mois tout rentre dans l'ordre.

En avril 1937, nouvelle crise plus longue que la première. Au bout de trois semaines, les douleurs s'apaisent mais non complètement. Brûlures après les repas, renvois acides, état nauséux deviennent habituels.

En juin, nouvelle crise aiguë, recrudescence de tous les symptômes.

PIERRE N... se décide à rentrer à l'hôpital.

A L'EXAMEN: On se trouve en présence d'un homme amaigri, à teint terreux, à facies crispé.

B. W. négatif. Diminution des globules rouges (4.200.000). Par la palpation de l'épigastre, on réveille une douleur intense, transfixiante.

RADIOGRAPHIE: Grande niche sur la petite courbure. Evacuation retardée; après six heures, la moitié du repas se trouve encore dans l'estomac.

TRAITEMENT : Histamine quotidienne. La sédation douloureuse se manifeste à la troisième piqûre. Le malade recommence à manger. Au bout de dix piqûres, plus aucun symptôme fonctionnel. Il sort de l'hôpital début juillet pour reprendre ses occupations.

A la suite d'écart de régime, nouvelle poussée ulcéreuse rapidement enrayée par une nouvelle cure d'histamine (sept piqûres). A cette époque, les hématies sont remontées à 4.800.000. Le poids est redevenu normal. A la RADIOGRAPHIE : Pas de signes d'ulcère gastrique. Après trois heures, pas de résidu baryté dans l'estomac.

CONCLUSIONS

Que peut-on conclure de ces différentes observations? L'injection d'une solution de bi-chlorhydrate d'histamine à 1 pour 10.000 a eu dans la plupart des cas observés des effets heureux sur les symptômes cliniques et radiologiques.

Ce qui frappe tout d'abord c'est la disparition rapide des douleurs. Dès qu'elles ont cédé, elles ne réapparaissent plus pendant le traitement. Certes par la suite les crises ulcéreuses peuvent à nouveau se manifester. Elles sont alors moins violentes, moins longues et plus espacées que les premières; quelques piqûres en viennent facilement à bout.

Dans quelques cas, une seule série d'injections a suffi pour amener une amélioration qui peut sembler définitive.

Le second point à noter est la possibilité d'un retour rapide à un régime alimentaire normal. Les renvois, les nausées, les vomissements s'amendent rapidement. Les malades ayant retrouvé l'appétit peuvent abandonner le régime strict.

Ne souffrant plus ils satisfont leur faim, leur état général en est heureusement influencé, leur poids augmente d'une façon importante et rapide.

Efficacité antialgique du traitement, disparition de la susceptibilité gastrique avec comme corollaire une amélioration de l'état général sont deux effets constants de

l'histaminothérapie chez les ulcéreux. A eux viennent s'ajouter des modifications heureuses du chimisme gastrique et des images radiologiques. Quoique moins constantes et plus sujettes à caution, elles ne peuvent cependant être méconnues.

Comment expliquer ces faits ?

Dans l'ulcus, il y a, suivant ASCHOFF et l'école de LE-
RICHE une contraction spasmodique amenant des spasmes
coronaires et des plicatures des vaisseaux. Il en résulte
une anémie relative de la muqueuse gastrique sur laquelle
va pouvoir s'exercer l'action corrosive d'un acide chlory-
drique sécrété de façon trop intense sous l'influence de
l'excitation de l'antrum par des causes diverses (alimentation
grossière, mauvaise mastication, alcoolisme, tabagisme).
Nous pouvons dès lors comprendre l'action thérapeutique
de l'histamine.

Cette substance, nous l'avons vu, a trois propriétés im-
portantes :

- 1° Vaso-dilatation capillaire;
- 2° Augmentation et régularisation de la contraction des
muscles lisses;
- 3° Action sédative dans des algies diverses.

On peut donc logiquement admettre avec A. JACOB que
l'histamine agit :

D'une part, en régularisant le travail de la musculature
lisse de l'estomac dont elle augmente l'efficacité;

D'autre part, en activant la circulation de la mu-
queuse gastrique dont la nutrition et par conséquent la
résistance à l'érosion est améliorée.

Il en résulte souvent une guérison anatomique consta-
table par la radio.

Même à des doses minimales, elle a une influence heureuse sur les douleurs ulcéreuses. Cet effet sédatif ne manque presque jamais. Il satisfait le plus malade en lui enlevant la hantise de ses crises pénibles et en lui permettant de reprendre une alimentation normale bientôt suivie d'une amélioration de l'état général.

Nous savons combien il est difficile, chez les malades atteints d'ulcère, d'apprécier la valeur d'une méthode thérapeutique et de juger dans quelle mesure on est en droit de lui attribuer une amélioration clinique. L'évolution sans l'intervention d'aucun traitement (poussées évolutives et périodes de guérison apparente) augmente encore les difficultés.

Mais tout de même, l'observation d'un nombre suffisant de malades, l'amélioration obtenue presque toujours dans les mêmes délais, en pleine évolution, permettent d'attribuer au traitement les modifications apportées à l'allure antérieure de la maladie.

Les injections d'histamine constituent un traitement efficace des ulcères entraînant une amélioration rapide des troubles fonctionnels et surtout du plus pénible : la douleur.

Chez aucun nous n'avons observé qu'elles fussent nuisibles.

Elles ont l'avantage de pouvoir être faites de façon ambulatoire sans restrictions alimentaires aucune.

Tous ces facteurs en font une thérapeutique vraiment intéressante de l'ulcère.

VU, bon à imprimer :

Le Président de Thèse,
M. PERRIN.

VU et approuvé :

Le Doyen de la Faculté de Médecine,
L. SPILLMANN.

VU et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie,
L. BRUNTZ,
Président du Conseil de l'Université.



BIBLIOGRAPHIE

- E. ABDERHALDEN, E. EINBECK, J. SCHMID. — Studien über den Abbau des Histidins im Organismus des Hundes (*Ztschrft Physiol chem Strass* 1910 — *LXVIII*, 395-399.)
- ALÉCHINOTRY-CRAPPS. — Action antipurigineuse de l'histamine. (*Bruxelles Médical*, N° 27, 6 mai 1934.)
- E. ARON. — Recherches sur l'ulcère expérimental et sur le rôle des acides aminés dans son évolution. (*Thèse de Strasbourg*, 1933.)
- G. BALTACEANO, C. VASILIU. — L'histamine et la sécrétion biliaire. (*Compte rendu Soc. de Biol.* 118 : 599, 1935 ; 119 : 221, 1935.)
- BARGI. — Action de l'histidine sur la sécrétion gastrique. (*La Riforma medica*, 10 août 1935, p. 1207.)
- DE BÉCO. — Traitement de l'ulcère gastro-duodénal par l'alcalinisation intensive et continue. (*La Presse médicale* n° 57, 18 juillet 1934.)
- DE BÉCO - SWINNEM. — Le traitement de l'ulcère gastrique par l'alcalinisation intensive et continue. (*Journal de médecine de Paris*, N° 12, 20 mars 1930.)
- H. BEHREND. — Zur Technik und Indikationsstellung der Histamin-Iontophorese. (*Deutsche med. Wchhnsch* 59 - 326 - 327 - march. 3 - 1933.)
- BÉNECH. — Le tryptophane et le chlorhydrate d'histidine dans les grandes déficiences organiques. (*La Gazette des Hôpitaux* N° 75, 20 septembre 1935.)
- BERGENSTEIN. O. H. — Essai de pathogénie de l'ulcère de l'estomac (Déductions thérapeutiques). — (*Thèse Paris* 1932. - *Les Presses Universitaires de France*, Editeurs.)
- BONDIL. — Du traitement de l'ulcère gastrique par les extraits parathyroïdiens. (*Thèse de Marseille*, 1934-35.)

- P. BUYLLA - C. PARRENO - F. CORONADO. — Contribucion al estudio del tratamiento de l'ulcus por las inyecciones hipodermicas de pepsina. (*Arc. de med. cir y especial.* 34 : 804 - 808 - aug. 29/1931.)
- CAHLEY. — Les alcalins dans le traitement de l'ulcère peptique. (*The Lancet* 27 juillet 1935, p. 187.)
- W. CAKLEY. — Les alcalins dans le traitement de l'ulcère peptique. (*The Lancet* N° 5839 - in : *La Presse médicale*, 11 décembre 1935.)
- P. CARNOT. — La Self-protection des parois digestives contre le suc gastrique et la pathogénie des ulcères. (*Annales de Thérapie Biologique* - 15 avril 1934.)
- P. CARNOT, H. SIMONNET, M. TISSIER, R. CACHERA. — Influence des injections répétées d'histamine sur l'évolution des ulcères gastriques expérimentaux. (*Compt. Rend. Soc. de Biol.* 113 : 1517 - 1519, 1933.)
- COCRIAMONT, R. LE CLUYSE. — A propos d'histidine (*Journal Belge de gastro-entérologie*, Juin 1935, *Sté Belge de gastro-entérologie* - Séance du 6 juillet 1935.)
- A. M. COOKE. — Alkalosis occurring in alkaline treatment of peptic ulcers. (*Quart. J. Med.* 1 : 527 - 541 - Octobre 1932.)
- MAURICE DEBRAY. — Les injections de pepsine dans le traitement des ulcères gastriques et duodénaux. (*Le Journal médical français*, t. XXIV - N° 3 - Mars 1935.)
- L. DELHERM, A. & M. GADJOS. — L'histamine (*Vigot Frères*, édit., 23, rue de l'Ecole-de-Médecine, Paris, 1935.)
- DELORE et HSU PAO Y. — A propos de deux cas d'ulcère de l'estomac, considérations radiologiques et thérapeutiques sur l'ulcère aigu. (*Lyon médical*, N° 9; 3 mars 1935, p. 353.)
- FONTAINE et KUNLIN. — Ulcères expérimentaux obtenus par la dérivation des sucs intestinaux avec intégrité du pylore. (*Soc. de Biologie de Strasbourg*, 12 Mai 1932.)
- R. FONTAINE. — Contribution à l'étude du mucus gastrique. Son rôle dans la pathogénie de l'ulcère gastrique. (*La Presse Médicale* N° 34 - 27/4/1932 - p. 678.)

- H. FEUILLADE. — Heureux effets de l'association de l'insuline et de la pepsine en injections hypodermiques dans un ulcère de l'estomac. (*Lyon médical*, Avril 16/1935.)
- GAVAZZENI. — Istamina e motilità gastrica. (*Clin. med. ital.* 65 - 727 - 735, Aug. 1934.)
- K. GLAESSNER. — La pepsinothérapie dans les ulcères gastriques et duodénaux. (*Semana medica XXXIX* - N° 23, 9 juin 1932.)
- K. GLAESSNER. — Le traitement de l'ulcus de l'estomac et duodénum par les injections hypodermiques de pepsine. (*Lancet* I : 77 - 79 - Janvier 9/1932 also : *Presse médicale* 40 : 61 - 63 - Janvier 13/1931.)
- K. GLAESSNER. — Pepsintherapie des Magen-und Duodenalgeschwurs. (*Arch. f. Verdaunungskkr.* 49 : 55 - 67 - Feb. 1931.)
- V. GONZALEZ CALVO & J. MARTINEZ BRUNA. — Influence de la histamina sobre el Ph. Sanguineo y la reserva alcalina. (*Rev. Espan. de Med. Y cir.* 14 : 508-516 - Oct. 1931 - IN *Arch. de Médecine cir. y Especial*/34 : 919-928 - 3 octobre 1931.)
- GUTTMANN. — Critères de guérison des ulcères gastriques et duodénaux. (*Presse médicale*, 21 oct. 1931.)
- N. HANNEDOUCHE. — Ulcère de l'estomac et l'histidine. (*Société médicale de Reims, séance du 18 mars 1936 in : Union médicale du Nord-Est*, N° 7 - Juillet 1936.)
- ANDRÉ JACOB. — Réflexions critiques sur l'ulcère digestif expérimental et humain et sur son traitement par l'histidine, rôle probable de l'histamine. (*Thèse de Strasbourg* 1935.)
- JACOB, A. et ISRAËL, I. — Le traitement de la crise douloureuse de l'ulcère gastro-duodénal par l'histamine à petites doses. (*Presse médicale* - 9 février 1938.)
- R. LACROIX. — L'histidine dans le traitement de l'ulcère gastrique. (*Le Concours médical* N° 17 - 28 avril 1935.)
- J. LENORMAND. — A propos du traitement des ulcères gastriques et duodénaux par les acides aminés. (*Bulletins et Mémoires de la Société nationale de chirurgie*, 24 juin 1933, t. LIX - N° 22.)

- J. LENORMAND. — Acidothérapie aminée et épigastralgies de cause non ulcéreuse. (*Action de l'histidine, Gaz. des Hôp.* 107 : 255 - 258 - Fév. 21 1934.)
- J. LENORMAND. — Acidothérapie aminée et ulcères gastriques et duodénaux. (*Journ. de médecine et chirurgie pratique*, t. CV - 25/2/1934.)
- R. LERICHE. — Réflexions sur l'évolution, la nature et le traitement des ulcères de l'estomac et du duodénum. (*Presse Médicale* 41 : 1233-1236, 5 Aug. 1933.)
- LESHE COPE. — Intoxication alcaline, un danger dans le traitement de l'ulcère gastrique. (*The British medical, Journal*, 7/11/1936, p. 914.)
- R. LEVENT. — L'histidine. (*Gazette des Hôpitaux*, 2 octobre 1935.)
- MAURICE LOEPER. — Les grandes lignes du traitement médical dans l'ulcère de l'estomac. (*Le Journal médical Français*, N° 3, Mars 1935.)
- M. LOEPER, M. DEBRAY, L. MICHOUX, SAINTON. — Le traitement de l'ulcus par injection hypodermique de pepsine. (*Presse médicale* 38 : 1465 - 1467 - Octobre 29/1930.)
- MANDILLON. — Contribution à l'étude du traitement médical de l'ulcère de l'estomac, l'amino-acidothérapie. (Chlorhydrate d'histidine (Iaristine « Roche »). (*Gazette des Hôpitaux civils et militaires*, 23 novembre 1935.)
- MANGILENNI. — L'histidine dans la thérapeutique gastrique ; résultats et mécanisme d'action. (*Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, Mai 1935, p. 460.)
- MILHAUD. — Pathogénie de l'ulcère de l'estomac. Revue documentaire et critique des principales théories. (*Le Journal de Méd. de Lyon*, p. 503, N° 20 - Août 1931.)
- J. A. MURPHY - H. M. COBE. — Histamine : réactive substance in human dander. (*J. Allergy* 3 : 161 - 165. Janv. 1932.)
- M. PERRAULT. — L'histamine. Sa constitution. Ses origines, son action. (*Progrès Médical*, pp. 161-164, 30 janvier 1937.)
- PIQUET. — Asthme et Histamine. (*Thèse Strasbourg* 1934.)
- RAMOND, F. & JACQUELIN, CH., BOURÉE. — Quelques considérations sur la pathogénie de l'ulcère gastrique. (*Sté*

de Gastro-entérol. de Paris. Séance 8 févr. 1937 in-Arch. des Maladies de l'appareil digestif et des maladies de la Nutrition - N° 4, Avril 1937.)

SCHACHTER. — Vue d'ensemble sur les traitements modernes de l'ulcus gastrique. (*Le Vieux Bistouri*, N° 59, 20/11/1933.)

SCHWARTZ, A., ISRAEL, L., JACOB, A. — Sur le mode d'action de préparations commerciales d'histidine. (*C. R. de la Soc. de biologie de Strasbourg, séance 12 juillet 1935.*)

WEISS, A. G. - GRAVES, A. & GURRIARAN, G. — Nouvelles expériences sur la pathogénie des ulcères. (*Bull. et mem. de la Soc. Nat. de chir.* 57 : 1533-1539 - 12 déc. 1931 - *Arch. de Med. Cir. y especialid.* 34 : 1177-1181 - 26 déc. 1931.)

WEISS, A. G. et ARON, E. — Orientation nouvelle du problème de l'ulcère expérimental. Le rôle de certains acides aminés sur la pathogénèse de l'ulcère et dans sa thérapeutique. (*Bull. et Mem. de la Société Nat. de chirurgie, juin 1933, p. 898.*)

(Réflexions sur la thérapeutique de l'ulcère gastro-duodénal.)

WINTER. — Nouveau traitement de l'ulcère par le monochlorhydrate d'histidine (Larostidin Roche). (*Medizinische Klinik, 24 mai 1935, p. 686.*)

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	5
INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER	
<i>L'ulcus gastro-duodéal</i>	9
Traitements classiques	9
Théories pathogéniques et traitements récents	13
CHAPITRE II	
<i>Théorie de la carence des acides aminés</i>	17
Théorie d'Aron	19
Valeur de cette théorie	20
Action possible de l'histamine	23
CHAPITRE III	
<i>L'histamine</i>	25
Propriétés physiques et chimiques	25
L'histamine <i>in vivo</i>	26
Pharmacodynamie	26
CHAPITRE IV	
<i>Emploi de l'histamine pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux</i>	31
Modes d'administration	31
Posologie	32
Durée du traitement	33
Échec du traitement	36
Reprise du traitement	37
CHAPITRE V	
<i>Résultats de l'histaminothérapie chez les ulcéreux</i>	41
Action sur la douleur	41
Action sur l'hyperchlorydrie	41
Améliorations radiologiques	44
CONCLUSIONS	51
BIBLIOGRAPHIE	55

